

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. August 2000 (10.08.2000)

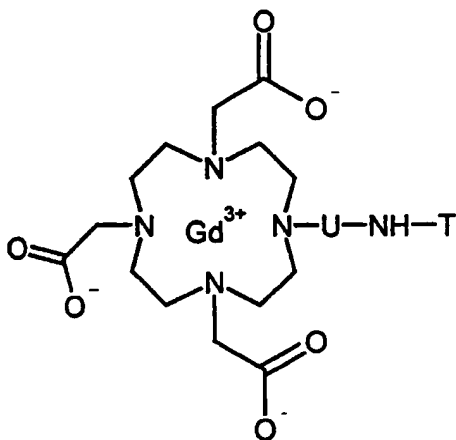
PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/45857 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 41/00 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KP, KR, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, SD, SG, SI, SK, SL, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00473
- (22) Internationales Anmeldedatum:
21. Januar 2000 (21.01.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 05 094.5 1. Februar 1999 (01.02.1999) DE Veröffentlicht:
— Mit internationalem Recherchenbericht.
- (71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin (DE). (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 5. April 2001
- (72) Erfinder: LAWACZECK, Rüdiger; Beyschlagstrasse 8c, D-13503 Berlin (DE). PLATZEK, Johannes; Grottkauer Strasse 55, D-12621 Berlin (DE). RADÜCHEL, Bernd; Gollanczstrasse 132, D-13465 Berlin (DE). Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METAL MACROCYCLES FOR TWO-STEP FORMS OF RADIOTHERAPY

(54) Bezeichnung: METALLMAKROZYKLEN FÜR ZWEISCHRITT-STRAHLENTHERAPIEFORMEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the use of at least one physiologically compatible compound of general formula (I), wherein U represents $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ or $-\text{CHR}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$, with R meaning a hydrogen atom or a methyl group and n meaning the numbers 1 to 10, and T represents a tumour-specific radical of biological or synthetic origin, for producing preparations for neutron capture and photon activation therapy.

(57) Zusammenfassung: Es wird die Verwendung von mindestens einer physiologisch verträglichen Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin U für $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CHR}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$ mit R in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer Methylgruppe und n in der Bedeutung der Ziffern 1 bis 10, und T für einen tumorspezifischen Rest biologischen oder synthetischen Ursprungs stehen, für die Herstellung von Präparaten für die

WO 00/45857 A3

Neutroneneinfang- und Photonenaktivierungstherapie beschrieben.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No

PCT/EP 00/00473

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K41/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 91 01144 A (SANDOZ AG ;SANDOZ LTD (CH); SANDOZ AG (DE)) 7 February 1991 (1991-02-07) page 1, paragraph 1; claims page 3, paragraph 2 -page 5, paragraph 2 page 8; claims; figure IA page 7, paragraph 4 page 25, paragraph 8 -page 26, paragraph 5; claims 1,27 — -/-	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 September 2000

Date of mailing of the international search report

07/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Berte, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.

PCT/EP 00/00473

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	R. LAWACZEK: "BIMODALE TUMORTHEAPIEN-PHOTONEN- UND NEUTRONENAKTIVIERUNG" KLINISCHE NEURORADIOLOGIE, vol. 5, no. 1, 1995, pages 39-45, XP002148581 page 42, column 1, paragraph 3 -page 43, column 1, paragraph 2 page 43, column 2, line 1 - line 5 page 42, column 1, paragraph 4	1-14
Y	MEHTA S C ET AL: "TARGETED DRUG DELIVERY FOR BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY" PHARMACEUTICAL RESEARCH,US,NEW YORK, NY, vol. 13, no. 3, March 1996 (1996-03), pages 344-351, XP000874361 ISSN: 0724-8741 page 345, column 1, paragraph 3 page 348, column 1 -column 2	1-14
X	MIYAMOTO M ET AL: "DESIGN AND PREPARATION OF GADOLINIUM-RESERVOIR MICROCAPSULES FOR NEUTRON-CAPTURE THERAPY BY MEANS OF THE WURSTER PROCESS" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN,JP,PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, vol. 45, no. 12, 1 December 1997 (1997-12-01), pages 2043-2050, XP000731370 ISSN: 0009-2363 abstract; table 2	1,3,5
X	WO 89 00062 A (CANCER INST BOARD) 12 January 1989 (1989-01-12) page 10, line 1 - line 8; claims 1,2,4,5,8-10	1-5,7-11
X	US 5 286 853 A (SPIELVOGEL BERNARD F ET AL) 15 February 1994 (1994-02-15) claims	1,14
X	WO 99 29302 A (SJOEBERG STEFAN ;CARLSSON JOERGEN (SE); EDWARDS KATARINA (SE)) 17 June 1999 (1999-06-17) claims	1-14
	— -/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCI/EP 00/00473

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TOKUMITSU, HIROYUKI ET AL: "Preparation of gadopentetic acid-loaded chitosan microparticles for gadolinium neutron - capture therapy of cancer by a novel emulsion-droplet coalescence technique" CHEM. PHARM. BULL. (1999), 47(6), 838-842 XP000834009 abstract; figures	1-14
Y	JONO, KAORI ET AL: "Preparation of lecithin microcapsules by a dilution method using the Wurster process for intraarterial administration in gadolinium neutron capture therapy" CHEM. PHARM. BULL. (1999), 47(1), 54-63 , XP000801702 figures	1-14
Y	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MILLS, RANDELL L.: "Pharmaceuticals and apparatus based on Moessbauer isotopic resonant absorption of gamma. emission (MIRAGE) providing diagnosis and selective tissue necrosis" retrieved from STN Database accession no. 116:37120 XP002148584 abstract & CA 2 005 039 A (USA) 8 June 1991 (1991-06-08)	1-14
Y	WO 98 24775 A (SCHERING AG) 11 June 1998 (1998-06-11) claims 1,17-19; examples 16,17	1-14
X	EP 0 240 990 A (MILLS RANDELL L) 14 October 1987 (1987-10-14) claims 1,24,26,28	1
X	WO 89 10758 A (ZYNAXIS TECHNOLOGIES INC) 16 November 1989 (1989-11-16) page 15, line 28 -page 16, line 29; claims 1,28-31	1-14
X	WO 88 09152 A (MILLS RANDELL L) 1 December 1988 (1988-12-01) page 115, line 3 - line 16; claims 1,9,19	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 00/00473

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9101144 A	07-02-1991	AT 120374 T AU 638043 B AU 6070990 A CA 2032499 A DE 69018226 D DE 69018226 T DK 436005 T EP 0436005 A ES 2070329 T FI 101938 B HU 56583 A IE 67637 B IL 95118 A JP 4500823 T US 5686410 A	15-04-1995 17-06-1993 22-02-1991 21-01-1991 04-05-1995 21-09-1995 03-07-1995 10-07-1991 01-06-1995 30-09-1998 30-09-1991 17-04-1996 24-01-1995 13-02-1992 11-11-1997
WO 8900062 A	12-01-1989	AU 2071088 A	30-01-1989
US 5286853 A	15-02-1994	WO 9406805 A	31-03-1994
WO 9929302 A	17-06-1999	SE 513149 C AU 1793899 A EP 1033972 A SE 9704549 A	17-07-2000 28-06-1999 13-09-2000 06-06-1999
CA 2005039 A	08-06-1991	NONE	
WO 9824775 A	11-06-1998	DE 19652386 A AU 5556698 A EP 0946525 A NO 992710 A US 6045776 A ZA 9710930 A	10-06-1998 29-06-1998 06-10-1999 03-06-1999 04-04-2000 08-09-1998
EP 0240990 A	14-10-1987	US 4815448 A CA 1266133 A DE 3771251 D IL 81759 A JP 2566406 B JP 62290474 A	28-03-1989 20-02-1990 14-08-1991 21-02-1993 25-12-1996 17-12-1987
WO 8910758 A	16-11-1989	AT 145337 T AU 641361 B AU 3968589 A CA 1336272 A DE 68927479 D DE 68927479 T EP 0430968 A IL 90030 A IL 113232 A JP 4502755 T US 5256532 A US 5385822 A US 5667764 A US 5665328 A	15-12-1996 23-09-1993 29-11-1989 11-07-1995 02-01-1997 03-04-1997 12-06-1991 08-12-1995 13-07-1997 21-05-1992 26-10-1993 31-01-1995 16-09-1997 09-09-1997
WO 8809152 A	01-12-1988	AT 132350 T AU 611458 B	15-01-1996 13-06-1991

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/00473

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8809152 A		AU 1967788 A	21-12-1988
		DE 3854856 D	15-02-1996
		DE 3854856 T	17-10-1996
		EP 0316440 A	24-05-1989
		JP 2500174 T	25-01-1990
		JP 2785025 B	13-08-1998

Internationales Abkürzungszeichen
PCT/EP 00/00473

<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; margin-bottom: 5px;">X</div> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; margin-bottom: 5px;">X</div> Siehe Anhang Patentfamilie
<p>* Besondere Kategorien von angegebene Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*I* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p>	<p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertätiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertätiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
<div style="text-align: center; font-size: 1.2em; font-weight: bold;">27. September 2000</div>	<div style="text-align: center; font-size: 1.2em; font-weight: bold;">07/11/2000</div>
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter <div style="text-align: center; font-size: 1.2em; font-weight: bold;">Berte, M</div>

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	R. LAWACZECK: "BIMODALE TUMORTHEAPIEN-PHOTONEN- UND NEUTRONENAKTIVIERUNG" KLINISCHE NEURORADIOLOGIE, Bd. 5, Nr. 1, 1995, Seiten 39-45, XP002148581 Seite 42, Spalte 1, Absatz 3 -Seite 43, Spalte 1, Absatz 2 Seite 43, Spalte 2, Zeile 1 - Zeile 5 Seite 42, Spalte 1, Absatz 4	1-14
Y	MEHTA S C ET AL: "TARGETED DRUG DELIVERY FOR BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY" PHARMACEUTICAL RESEARCH,US,NEW YORK, NY, Bd. 13, Nr. 3, März 1996 (1996-03), Seiten 344-351, XP000874361 ISSN: 0724-8741 Seite 345, Spalte 1, Absatz 3 Seite 348, Spalte 1 -Spalte 2	1-14
X	MIYAMOTO M ET AL: "DESIGN AND PREPARATION OF GADOLINIUM-RESERVOIR MICROCAPSULES FOR NEUTRON-CAPTURE THERAPY BY MEANS OF THE WURSTER PROCESS" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN,JP,PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, Bd. 45, Nr. 12, 1. Dezember 1997 (1997-12-01), Seiten 2043-2050, XP000731370 ISSN: 0009-2363 Zusammenfassung; Tabelle 2	1,3,5
X	WO 89 00062 A (CANCER INST BOARD) 12. Januar 1989 (1989-01-12) Seite 10, Zeile 1 - Zeile 8; Ansprüche 1,2,4,5,8-10	1-5,7-11
X	US 5 286 853 A (SPIELVOGEL BERNARD F ET AL) 15. Februar 1994 (1994-02-15) Ansprüche	1,14
X	WO 99 29302 A (SJOEBERG STEFAN ;CARLSSON JOERGEN (SE); EDWARDS KATARINA (SE)) 17. Juni 1999 (1999-06-17) Ansprüche	1-14

-/-

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>TOKUMITSU, HIROYUKI ET AL: "Preparation of gadopentetic acid-loaded chitosan microparticles for gadolinium neutron - capture therapy of cancer by a novel emulsion-droplet coalescence technique" CHEM. PHARM. BULL. (1999), 47(6), 838-842</p> <p>XP000834009</p> <p>Zusammenfassung; Abbildungen</p>	1-14
Y	<p>JONO, KAORI ET AL: "Preparation of lecithin microcapsules by a dilution method using the Wurster process for intraarterial administration in gadolinium neutron capture therapy" CHEM. PHARM. BULL. (1999), 47(1), 54-63 , XP000801702</p> <p>Abbildungen</p>	1-14
Y	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;</p> <p>MILLS, RANDELL L.: "Pharmaceuticals and apparatus based on Moessbauer isotopic resonant absorption of gamma. emission (MIRAGE) providing diagnosis and selective tissue necrosis" retrieved from STN Database accession no. 116:37120 XP002148584</p> <p>Zusammenfassung & CA 2 005 039 A (USA) 8. Juni 1991 (1991-06-08)</p>	1-14
Y	<p>WO 98 24775 A (SCHERING AG) 11. Juni 1998 (1998-06-11)</p> <p>Ansprüche 1,17-19; Beispiele 16,17</p>	1-14
X	<p>EP 0 240 990 A (MILLS RANDELL L) 14. Oktober 1987 (1987-10-14)</p> <p>Ansprüche 1,24,26,28</p>	1
X	<p>WO 89 10758 A (ZYNAXIS TECHNOLOGIES INC) 16. November 1989 (1989-11-16)</p> <p>Seite 15, Zeile 28 -Seite 16, Zeile 29; Ansprüche 1,28-31</p>	1-14
X	<p>WO 88 09152 A (MILLS RANDELL L) 1. Dezember 1988 (1988-12-01)</p> <p>Seite 115, Zeile 3 - Zeile 16; Ansprüche 1,9,19</p>	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Im internationalen Aktenzeichen
PCT/EP 00/00473

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9101144 A	07-02-1991	AT 120374 T AU 638043 B AU 6070990 A CA 2032499 A DE 69018226 D DE 69018226 T DK 436005 T EP 0436005 A ES 2070329 T FI 101938 B HU 56583 A IE 67637 B IL 95118 A JP 4500823 T US 5686410 A	15-04-1995 17-06-1993 22-02-1991 21-01-1991 04-05-1995 21-09-1995 03-07-1995 10-07-1991 01-06-1995 30-09-1998 30-09-1991 17-04-1996 24-01-1995 13-02-1992 11-11-1997
WO 8900062 A	12-01-1989	AU 2071088 A	30-01-1989
US 5286853 A	15-02-1994	WO 9406805 A	31-03-1994
WO 9929302 A	17-06-1999	SE 513149 C AU 1793899 A EP 1033972 A SE 9704549 A	17-07-2000 28-06-1999 13-09-2000 06-06-1999
CA 2005039 A	08-06-1991	KEINE	
WO 9824775 A	11-06-1998	DE 19652386 A AU 5556698 A EP 0946525 A NO 992710 A US 6045776 A ZA 9710930 A	10-06-1998 29-06-1998 06-10-1999 03-06-1999 04-04-2000 08-09-1998
EP 0240990 A	14-10-1987	US 4815448 A CA 1266133 A DE 3771251 D IL 81759 A JP 2566406 B JP 62290474 A	28-03-1989 20-02-1990 14-08-1991 21-02-1993 25-12-1996 17-12-1987
WO 8910758 A	16-11-1989	AT 145337 T AU 641361 B AU 3968589 A CA 1336272 A DE 68927479 D DE 68927479 T EP 0430968 A IL 90030 A IL 113232 A JP 4502755 T US 5256532 A US 5385822 A US 5667764 A US 5665328 A	15-12-1996 23-09-1993 29-11-1989 11-07-1995 02-01-1997 03-04-1997 12-06-1991 08-12-1995 13-07-1997 21-05-1992 26-10-1993 31-01-1995 16-09-1997 09-09-1997
WO 8809152 A	01-12-1988	AT 132350 T AU 611458 B	15-01-1996 13-06-1991

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00473

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 8809152 A		AU 1967788 A	21-12-1988
		DE 3854856 D	15-02-1996
		DE 3854856 T	17-10-1996
		EP 0316440 A	24-05-1989
		JP 2500174 T	25-01-1990
		JP 2785025 B	13-08-1998